

20010447

厚生科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

脳血管障害およびパーキンソン病の  
遺伝子多型の同定に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 下方浩史

平成14年(2002年)3月

# 内 容

## I. 総括研究報告書

脳血管障害およびパーキンソン病の遺伝子多型の同定に関する研究

国立長寿医療研究センター疫学研究部部長 下方浩史

## II. 分担研究報告書

1. 一般地域住民における脳血管障害およびパーキンソン病の遺伝子多型と臨床検査及び背景因子に関する研究

国立長寿医療研究センター疫学研究部部長 下方浩史

2. パーキンソン病の遺伝子多型の同定に関する研究

国立長寿医療研究センター老化機構研究部生化学・代謝研究室長 丸山和佳子

3. パーキンソン病の危険因子とミトコンドリア蛋白

日本医科大学老人病研究所教授 太田成男

4. 無症候性脳血管障害に関する研究

愛媛大学医学部老年医学講座教授 三木哲郎

5. 動脈硬化硬化、脳血管障害に関連する遺伝子多型の検討—第2報—

鹿児島大学医学部第三内科講師 中川正法

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

# I . 総括研究報告書

総括研究報告書

脳血管障害およびパーキンソン病の遺伝子多型の同定に関する研究

主任研究者 下方 浩史

国立長寿医療研究センター疫学研究部長

研究要旨 脳血管障害は日本人における寝たきりの最大の原因である。またパーキンソン病は慢性に進行し高齢者の日常生活の大きな支障となる。高齢化する日本の社会にとって、この2大疾患の予防および治療の開発はきわめて重要である。一般地域住民で、脳血管障害とパーキンソン病に関係する可能性のある遺伝子多型を調査し、臨床所見や生活習慣などとの関連について検討を行った。その結果、平成13年12月までに検査の終了した60の遺伝子多型とパーキンソン病関連遺伝子疾患や両疾患関連マーカーとの間に多くの有意な関連を示すことができた。

下方浩史：国立長寿医療研究センター疫学研究部長

丸山和歌子：国立長寿医療研究センター老化機構研究部生化学・代謝研究室長

中川正法：鹿児島大学医学部附属病院講師

太田成男：日本医科大学老人病研究所教授

三木哲郎：愛媛大学医学部老年病教授

に基づくオーダーメイド医療」を実現するため、脳血管障害およびパーキンソン病に関する多くの遺伝子多型、広範な関連要因を徹底して調査することを目的としている。脳血管障害およびパーキンソン病では今後、遺伝子の解明に基づく一次予防、早期発見、重点的治療が今後重要になってくると考えられる。脳血管障害は日本人における寝たきりの最大の原因である。また、パーキンソン病は慢性に進行し高齢者の日常生活の大きな支障となる。高齢化する日本の社会にとって、この2大疾患の予防および治療の開発はきわめて重要である。脳血管障害およびパーキンソン病には遺伝素因に加えて、

A. 研究目的

本研究は「高齢者疾患の遺伝子の解明

食事や運動などの生活習慣が関与している可能性がある。そのため両疾患のリスクファクターの研究には、数多くの背景要因の相互作用を考慮する疫学的手法を用いたいわゆる分子疫学的解析が必須である。しかし分子疫学的研究は我が国では始まったばかりであり、十分なデータは出ていない。個人個人の疾病罹患の危険率が遺伝子診断によってある程度予測できれば、発症する前に対象を絞っての効果的な対処が可能となり、疾病予防、早期治療および結果として医療費の低減に役立つ。

## B. 研究方法

調査の対象は平成9年度より2年ごとに継続して追跡されている長寿医療研究センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢40-79歳）である。対象は40,50,60,70歳代男女同数であり合計2,267人である。平成12年4月より第2回調査が開始され平成13年12月までに約1800名の調査が終了した。

調査は医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学など広い分野にわたっての学際的かつ詳細な総数千項目以上にも及ぶ検査・調査を施設内で年間を通して行っている。これらの調査を2年間で2400名、年間1200名を実施するために、一日6名で火曜から金曜までの週4日、年間200日の検査を実施している。2年ごとに追跡を行い、出来るだけ長期にわたる継続的な研究を目指している。調査開始当初より、調査参加者からの血液サンプルを用いてDNAを自動抽出装置で抽

出し、すでに2200人分以上を蓄積している。遺伝子多型は特定の多型を384ウエルで同時に検出できるSNPプレートを使い、それを東洋紡ジーンアナリシスの自動一塩基置換検出装置HybriGeneにて脳血管障害およびパーキンソン病に関する各遺伝子多型を検出した。

### （倫理面への配慮）

本研究はミレニアムプロジェクトのための倫理指針を遵守して行っている。研究は国立中部病院における倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、調査の対象者全員から遺伝子検査の実施および検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に対して繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。各班員の疾病別コホートにおいてもそれぞれミレニアムプロジェクトのための倫理指針にそった倫理委員会で承認を受けている。

## C. 研究結果

脳血管障害やパーキンソン病の両疾患に関連する様々な遺伝子多型と脳血管障害やパーキンソン病の既往歴および家族歴、頭部MRI所見、頸動脈内中膜肥厚およびプラーク形成、認知機能、運動平衡機能等の関連を検討した。平成13年12月までに全対象者での60の遺伝子多型検査が終了し、疾患との関連について検討を行っている。さらに9の多型に

ついて13年度末までにタイピングが終了する予定である。

AGTR1(A1166C)多型と女性の心機能、高血圧の既往で若干の有意差がみられ、男性では心電図異常との関連が見られた。頭部MRI所見との関連は認められなかった。ecNOS 遺伝子I/D多型では、女性ID/DD多型者に脳梗塞やラクナ塞が高率であった。ecNOS 遺伝子G894T 遺伝子多型では、脳卒中の既往が男性GT/TT多型群で少なくなっていた。頭部MRI所見では、女性の前頭葉萎縮がGT/TT多型群で少なくなっていた。GNB3 遺伝子C825T多型は、血圧、心電図変化、眼底変化、頸動脈内中膜肥厚、高血圧症既往、心疾患既往、脳卒中既往、喫煙、頭部MRI所見のいずれとも有意な関連は認められなかった。FGB G-455A多型は、女性での心電図変化に少し有意差が見られた以外に明らかな差はみられなかった。

無症候性ラクナの出現率と白質障害の頻度は、加齢とともに増加した。全対象者の検討では、MTHFR TT型とC保因者(CC+CT)群間に有意なラクナの出現頻度の差を認めた(13 vs. 8%,  $p=0.019$ )。一方、60歳以上の844例の検討では、MTHFR TT型とC保因者

(CC+CT)群間において、ラクナ(15 vs 25%,  $p=0.007$ )、中等症以上の白質障害の頻度(49 vs 61%,  $p=0.01$ )に、ともに有意な差を認めた。さらに、年齢と遺伝子多型の交互作用が、ラクナ

( $F[3,1706]=2.24$ ,  $p=0.08$ ) および中等症以上の白質障害の出現( $F[3,1706]=2.68$ ,  $p=0.046$ )に対して認められた。

Mt15497A→G, 24 kDa protein of

complex I, dopamine transporter (DAT)、CYP2D6 遺伝子多型について対照群の結果を得た。Mt15497A→G (Cytb, Gly251Ser) 多型については、中年以降の肥満傾向とインスリン抵抗性との相関が得られたが、PDとの関連は認められなかった。DAT (exon 9, 1215 A/G)については、PD家族歴のあるケースにはA型の頻度が高かった。さらに昨年度行った多型の中で、PD家族歴のある群で高頻度に認められたtype B monoamine oxidase (MAO-B)多型について、順天堂大学医学部神経内科から供与された連結不可能PD患者サンプルを用いて分析を行ったが、患者群との有意な差は認められなかった。

DLSTとALDH2 遺伝子多型を調べ、アルツハイマー病患者と健常人と比較すると、アルツハイマー病患者と健常人のちょうど中間の値を示した。また、パーキンソン病患者の大脳皮質のsDLST mRNAの相対値は健常人のそれよりも有意に低下していた。また、アルツハイマー病患者脳よりも有意に多かった。

#### D. 考察

遺伝子多型と老化・老年病との関係については、遺伝子多型間の相互関係、遺伝子と環境因子との相互関係が複雑に関与する。また、検査を行っているさまざまな遺伝子多型は、特定の疾患のみならず老化や老年病全体に関わりを持っている可能性が強い。例えばACEやアポE4は、多

型が循環器疾患だけでなくアルツハイマー病とも関わっていることが見いだされており、今後、環境因子まで含めた遺伝子多型と老化・老年病との間の幅広い検討を行っていく必要がある。

## E. 結論

特定の遺伝的素因を持つ者を発症前に見だし、積極的に対処することで疾病予防を効率的に行うための疫学研究を目指し、血管障害およびパーキンソン病関連遺伝子について地域住民を対象に遺伝子、関連マーカーおよび詳細な背景因子の調査を行い、遺伝子多型解析を行った。その結果、平成13年12月までに検査の終了した60の遺伝子多型とパーキンソン病関連遺伝子疾患や両疾患関連マーカーとの間に多くの有意な関連を示すことができた。

## F. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

### 研究協力者

安藤富士子（長寿医療研究センター疫学研究部長期縦断疫学研究室長）

新野直明（長寿医療研究センター疫学研究部老化疫学研究室長）

藤澤道子（長寿医療研究センター疫学研究部）

田中雅嗣（岐阜県国際バイオ研究所部長）

## Ⅱ. 分担研究報告書



分担研究報告書

一般地域住民における脳血管障害およびパーキンソン病の  
遺伝子多型と臨床検査及び背景因子に関する研究

分担研究者 下方 浩史

国立長寿医療研究センター疫学研究部長

研究要旨 脳血管障害およびパーキンソン病の危険因子としての遺伝子多型を解明するため、国立長寿医療研究センター行なっている長期縦断研究の対象者 2267 名で、両疾患に関連する様々な遺伝子多型と脳血管障害やパーキンソン病の既往歴および家族歴、頭部MRI所見、頸動脈内中膜肥厚およびプラーク形成、認知機能、運動平衡機能等の関連を検討した。平成 13 年 12 月までに全対象者での 60 の遺伝子多型検査が終了し、疾患との関連について検討を行っている。さらに 9 の多型について 13 年度末までにタイピングが終了する予定である。

**A. 研究目的**

本研究は脳血管障害およびパーキンソン病の危険因子としての遺伝子多型を解明することを目的としている。一般に老年病の多くは遺伝素因があっても必ずしも発症するわけではない。遺伝的要素とともに環境因子や生活習慣、生理学的・医学的・栄養学的・心理学的背景因子など多くの要因が複雑に関与しあった結果発症する。また老年病に関連する遺伝子多型は特定の疾患ばかりでなく、同時に他の疾患や病態の発症にも影響を与え、さらに老化そのものの進行にも影響を与えることが多い。またひとつの老年病の発症には、多くの遺伝子多型が影響を与

えていると考えられる。本研究は大規模集団で、様々な背景因子および遺伝子多型を測定し、相互の関係および脳血管障害およびパーキンソン病の関連を明らかにすることで、その予防に役立つ基礎データを提供することを目的とする。

**B. 研究方法**

1. 対象

対象は愛知県大府市および知多郡東浦町の住民からの無作為抽出者（観察開始時 40-79 歳）で事前の説明会において文章による同意（インフォームド・コンセント）を得られた者である。初回調査は平成 9 年度から開始し、40 歳から 79 歳

までの 2267 名を対象に平成 12 年 4 月までに終了した。平成 12 年度からは第 2 回目の調査を行っており、以後、2 年ごとに背景因子や老年病の発症・進展についての観察を行っている。

## 2. 検査および調査項目

観察項目は、医学・形態学・運動生理学・栄養学・心理学各分野の専門家により選定された縦断的調査に耐えうる信頼性、妥当性の高いもので、例えば栄養関連だけでも 430 項目、全体では数千項目にも及ぶ。

(1)医学分野：生活調査（喫煙、飲酒、生活環境、経済状況、学歴、初経・閉経など）、病歴調査、使用薬物調査、血液・尿検査、頭部 MRI、安静時心電図、頸動脈エコー、指尖脈波、心エコー、眼科、耳鼻科各種検査、骨密度検査など

(2)身体組成：体脂肪率、超音波による脂肪厚・筋肉厚測定、腹腔内脂肪量（腹部 CT）など

(3)運動生理学分野：体力計測、重心動揺、3次元歩行分析、身体活動調査、モーションカウンタなど

(4)栄養学分野：食物摂取頻度調査・食習慣調査、3日間食事記録調査（秤量法、写真記録併用）など

(5)心理学分野：知能 (WAIS-R-SF, MMSE)、ライフイベント、パーソナリティ、情動など

## 3. 遺伝子多型

特定の SNP を 384 ウェルで同時に検出できる SNP プレートを使い、それを東洋紡ジーンアナリシス社の自動塩基

置換検出装置 HybriGene にて脳血管障害およびパーキンソン病に関する各 SNP を検出した。参加者のほぼ全員の DNA を抽出し保存してあり、これを用いて検査を行っている。

## 4. 調査実施方法

検査・調査は 2 年間で 2400 名、年間 1200 名を実施するために、一日 6 名で火曜から金曜までの週 4 日、年間 200 日の検査を実施する。2 年ごとに追跡を行い、出来るだけ長期にわたる継続的な研究を目指す。対象集団は転居や死亡などで追跡が不能になった参加者の数だけ補充する動的コホートとしていく。またコホートが全体として高齢化しないように 40 歳の参加者を新規に加えて定常状態として約 2,400 人のコホートとする。

（倫理面への配慮）

本研究はミレニアムプロジェクトのための倫理指針を遵守して行っている。研究は国立中部病院における倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、調査の対象者全員から遺伝子検査の実施および検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に対して繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。

## C. 研究結果

遺伝子多型のタイピングに関しては 2300 名の基礎集団対象者について平成 13 年 12 月末までに約 60 種類を終了し、現在さらに 9 種類の関連遺伝子についての多型検査を実施中である。各種検査所

見と脳血管障害との関係の解析は、基礎集団内での検討では MRI による脳血管性病変などと各種遺伝子多型についての検討し、Synthetic construct methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) の変異を持つ女性で血圧が有意に高く、MRI での前頭葉萎縮と関連していた。また男性では眼底の高血圧性変化、MRI での脳梗塞病変との関連が認められた。MTHFR の変異はシアル酸などの血清による炎症所見やアルブミン量などの栄養状態の指標との関連が認められた。この他多数の遺伝子多型と脳血管障害についての検討を進めている。予備的な検討で中高年者の知能に関連する遺伝子多型を新たに6つ見つけ、これらについても解析を進めている。平行して脳梗塞患者200名との患者対照研究を行い、多数の遺伝子多型が脳血管障害に関連することを明らかにした。パーキンソン病については、24 kDa protein of Complex I、Dopamine transporter(DAT)、mitochondria 15497、Superoxide dismutase 2 (SOD2)、Catechol-O-methyltransferase (COMT)などのタイピングを終了し、DAT (1215 A/G)についてパーキンソン病家族歴のあるケースには A 型の頻度が高いという結果を得た。さらに昨年度行った多型の中で、パーキンソン病家族歴のある群で高頻度に認められた Monoamine oxidase B 多型について患者サンプルを用いて分析を行ったが、患者群との有意な差は認められなかった。

#### D. 考察

ヒトゲノムと老年病の関連については生活習慣など複雑な背景因子までも含めて検討した研究はほとんどなされていない。また痴呆、糖尿病、がん、高血圧、慢性呼吸器疾患などについてはミレニアムプロジェクトで総合的な検討が着手されているが、高齢者の重要な疾患である脳血管障害およびパーキンソン病についてはミレニアムプロジェクトではまだとりあげられていない。本研究は詳細な背景因子や医学的所見を調査済みである無作為抽出された地域住民のコホートを対象にして、最新の SNP プレート技術を用いて脳血管障害およびパーキンソン病に関連する約100種類の遺伝子多型を測定し背景因子まで含めた検討を行うものである。その特色は、①一般住民での遺伝子多型と生活習慣・環境因子の横断的および縦断的相互関係を幅広く検討することが可能、②多くの遺伝子多型の影響を一度に観察可能、③ひとつの SNP の疾患に関連する多数の検査値への網羅的な検討が可能である。このような分子疫学的研究は予防医療を目指すためにはきわめて重要であるが、背景因子が詳細に調査された一般住民でのコホートを持たない研究機関では実施が不可能である。長寿医療研究センターでは平成9年11月から地域住民の詳細な学際的追跡調査研究を行っている。すでに全員に検査を終えている調査項目だけでも総数は1000項目を超えている。老化・老年病のコホートとしては規模・検査内容ともに世界有数のものとなっている。老化に伴って発症する疾患に関連する遺伝子多型は疾患の発症への寄与率が一般に低く、

多くの生活環境因子との交絡があるため、十分な人数での解析が必要である。多数の個体でこのような検討を科学的に行うためには多変量解析や多くの検査結果の時間的変化を重視した縦断的解析が必要である。主任研究者の疫学及び統計的専門性を駆使して、臨床医学やヒトゲノムの専門家とともに多数の遺伝子多型と、脳血管障害およびパーキンソン病に関連する多くの要因との総合的関連の評価を行うことがこの研究の特色である。

## E. 結論

脳血管障害およびパーキンソン病の危険因子としての遺伝子多型を解明するため、国立長寿医療研究センター行なっている長期縦断研究の対象者 2267 名で、両疾患に関連する様々な遺伝子多型と脳血管障害やパーキンソン病の既往歴および家族歴、頭部MRI所見、頸動脈内中膜肥厚およびプラーク形成、認知機能、運動平衡機能等の関連を検討した。平成 13 年 12 月までに全対象者での 60 の遺伝子多型検査が終了し、疾患との関連について検討を行っている。さらに 9 の多型について 13 年度末までにタイピングが終了する予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1. 論文発表

1) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density. JAMA 285: 167-168, 2001.

2) Masuda Y, Kuzuya M, Uemura K, Yamamoto R, Endo H, Shimokata H, Iguchi A. The effect of public long-term care insurance plane on care management and care planning in Japanese geriatric hospitals. Arch Gerontol Geriatr 32(2): 167-177, 2001.

3) Iwao N, Iwao S, Muller DC, Elahi D, Shimokata H, Andres R: A test of recently proposed BMI standards with respect to old age. Aging 12; 461-469, 2001.

4) 野村秀樹、安藤富士子、下方浩史、三宅養三: 縦断的眼圧変動に影響する諸要因についての検討. あたらしい眼科 18; 241-246, 2001.

5) 野村秀樹、田辺直樹、新野直明、安藤富士子、下方浩史、三宅養三: 一般住民における角膜中心厚と年齢との関係. 臨床眼科 55(3); 300-302, 2001.

6) Tsuzuku S, Shimokata H, Ikegami Y, Yabe K, Wasnich RD: Effects of high versus low-intensity resistance training on bone mineral density in young males. Calcif Tissue Int 68(6); 342-347, 2001.

7) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Changes in Serum Lipid Levels During a 10-year Period in a Large Japanese Population: A Cross-sectional and Longitudinal Study. Atherosclerosis 2002 (in press).

8) Kajioka T, Tsuzuku S, Shimokata H, Sato Y: Effects of intentional weight cycling in non-obese young women. Metabolism 2002 (in press).

9) Iwao S, Iwao N, Muller DC, Elahi D, Shimokata H, Andres R: Does waist

circumference add to the predictive power of the body mass index for coronary risk? *Obes Res* 9: 685-695, 2001.

10) 梅垣宏行、野村秀樹、中村 了、安藤富士子、下方浩史、山本さやか、葛谷雅文、井口昭久: 大学病院老年科病棟における入院時総合評価と退院先との関係の検討. *日本老年医学会誌* 39(1); 75-82, 2002.

11) 甲田道子、下方浩史: 肥満の判定と肥満症の診断. *日本医事新報* 4012; 106-107, 2001.

12) 下方浩史: 長寿者になるための生理学的条件. *日本老年医学会誌* 38; 174-176, 2001.

13) 甲田道子、下方浩史: 肥満の予防、治療のための食事と長寿. *Geriatric Medicine* 39(3); 417-420, 2001.

14) 下方浩史、安藤富士子: 高齢者の基準. *老年消化器病* 13(1); 3-8, 2001.

15) 下方浩史、大蔵倫博、安藤富士子: 長寿のための肥満とやせの研究. *肥満研究* 7(2); 98-102, 2001.

16) 野村秀樹、安藤富士子、下方浩史: 日本人における眼圧の加齢変化と世代間格差—若年者における眼圧上昇. *日本医事新報* 4041; 1-6, 2001.

17) 小坂井留美、下方浩史、矢部京之助: 加齢に伴う歩行動作の変化. *バイオメカニクス研究* 5(3); 162-167, 2001.

18) 下方浩史、三木哲郎: 日本における老年コホート研究. *現代医療* 34(2); 313-332, 2002.

19) 安藤富士子、下方浩史: 老化の疫学研究. *現代医療* 34(2); 382-388, 2002.

20) 下方浩史、安藤富士子: 老いるということ／個人差. 看護のための最新医学講座第

17 巻 井藤英喜編 東京、中山書店 47-52, 2001.

21) 下方浩史: アンチオキシダント. 動脈硬化・老年病予防健診マニュアル. 上島弘綱・小澤利男編 東京、メジカルビュー社 96-97, 2001.

## 2. 学会発表

1) Maruyama W, Yamada T, Washimi Y, Kachi T, Yanagisawa N, Ando F, Shimokata H: Neural (R) salsolinol N-methyltransferase as a pathogenic factor of Parkinson's disease. The 5th International Conference on Progress in Alzheimer's and Parkinson's disease. April, 2001 Kyoto.

2) Kajioka T, Masaki K, Chen R, Abbott R, Rodriguez BL, Shimokata H, Sato Y, Curb JD: The association of sagittal abdominal diameter with metabolic risk factors for cardiovascular disease in elderly Japanese-American men. The 5th International Conference on Preventive Cardiology, May 27-31, Osaka, Japan, *日本循環器病予防学会誌* 36(Suppl); 77, 2001.

3) 安藤富士子、藤澤道子、新野直明、下方浩史: 中高年者の総頸動脈内膜中膜厚 (IMT; intima-media thickness) の左右差と動脈硬化関連要因. 第 98 回日本内科学会講演会、2001 年 4 月 13 日、横浜. *日本内科学会雑誌* 90(Suppl); 197, 2001.

4) 安藤富士子、下方浩史: 空腹時血糖と認知機能との関連—認知機能低下のカットオフポイントは存在するか. 第 44 回日本糖尿病学会年次学術集会、2001 年 4 月 18 日、京都. *糖尿病* 44(Suppl); 215, 2001.

5) 甲田道子、安藤富士子、新野直明、下方浩史: 年齢と内臓脂肪面積との関係. 第43回日本老年医学会学術集会、2001年6月13日、大阪

6) 下方浩史、安藤富士子、葛谷雅文: 血尿酸値の10年間の縦断的加齢変化とその要因—8万人での大規模縦断調査. 第43回日本老年医学会学術集会、2001年6月13日、大阪

7) 都竹茂樹、梶岡多恵子、下方浩史、津下一代、遠藤英俊、荻原隆二: 低強度レジスタンストレーニングが高齢者の体力・血液性状に及ぼす影響. 第43回日本老年医学会学術集会、2001年6月13日、大阪

8) 福川康之、中島千織、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史: 中高年者の肯定的・否定的対人交流と抑うつとの関連. 第43回日本老年社会学会大会、2001年6月14日、大阪. 老年社会科学 23(2), 151, 2001.

9) Kajioka T, Chen R, Masaki K, Abbott AD, Yano K, Shimokata H, Sato Y, Rodriguez BL, Curb DJ: Body mass index and abdominal adiposity measures as predictors of mortality in elderly Japanese-American men. The Congress of Epidemiology 2001, June 13-16, 2001, Tronto, Canada. Am J Epidemiol 153; S230, 2001.

10) 下方浩史: シンポジウム 老年病医療の進歩 1. 長期縦断研究からみた老年疾患の動向. 第43回日本老年医学会学術集会、2001年6月13日、大阪

11) Iwao S, Iwao N, Muller DC, Andres R, Kouda K, Shimokata H: BMI and waist circumference standards: a critique in younger and older caucasians and Japanese:

Part I. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. Gerontology 47(Suppl 1); 562, 2001.

12) Iwao N, Iwao S, Muller DC, Andres R, Kouda K, Shimokata H: BMI and waist circumference standards: a critique in younger and older caucasians and Japanese: Part II. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. Gerontology 47(Suppl 1); 562-563, 2001.

13) Imai T, Oka S, Mori K, Ando F, Niino N, Shimokata H: Correlation of serum lipid peroxide level with antioxidant nutrients in the middle-aged and elderly Japanese. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. Gerontology 47(Suppl 1); 563, 2001.

14) Shimokata H, Ando F, Kuzuya M: Age-related change in serum uric acid - 10-year longitudinal study in 80507 Japanese. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. Gerontology 47(Suppl 1); 563, 2001.

15) Koda M, Ando F, Niino N, Shimokata H: The relationship between age and visceral fat in middle-aged and elderly Japanese. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. Gerontology 47(Suppl 1); 565, 2001.

16) Kozakai R, Doyo W, Tsuzuku S, Yabe K, Ando F, Niino N, Shimokata H:

- Relationships of physical fitness with leisure time physical activity and exercise experiences among Japanese elderly. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. *Gerontology* 47(Suppl 1); 299, 2001.
- 17) Nakashima C, Fukukawa Y, Tsuboi S, Ando F, Niino N, Shimokata H: Influence of Psychological Independency on the Relationships between IQ and Depressive Symptoms. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. *Gerontology* 47(Suppl 1); 565, 2001.
- 18) Fujisawa M, Ando F, Niino N, Tsuboi S, Nakashima C, Fukukawa Y, Shimokata H: The factors associated with cognitive decline in the community-dwelling elderly Japanese. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. *Gerontology* 47(Suppl 1); 185, 2001.
- 19) Doyo W, Kozakai R, Tsuzuku S, Yabe K, Ando F, Niino N, Shimokata H: Gait characteristics in healthy middle-aged and elderly adults. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. *Gerontology* 47(Suppl 1); 300, 2001.
- 20) Fukukawa Y, Nakashima C, Tsuboi S, Niino N, Ando F, Shimokata H: Psychological Stress, Social Exchanges, and Depression in Japanese Middle-aged and Elderly People The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. *Gerontology* 47(Suppl 1); 30, 2001.
- 21) Ando F, Imai T, Fukukawa Y, Tsuboi S, Nakashima C, Niino N, Shimokata H: Does cholesterol intake relate depression in Japanese elderly? The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. *Gerontology* 47(Suppl 1); 199-200, 2001.
- 22) Niino N, Nomura H, Kozakai R, Fukukawa Y, Ando F, Shimokata H, Sugimori H, Yasumura S, Haga H, Nishihara N: Visual function and falls among community-dwelling elderly people The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. *Gerontology* 47(Suppl 1); 386, 2001.
- 23) Nomura H, Imai T, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y: Vitamine intake and transparency of human lens in middle-aged and elderly Japanese. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. *Gerontology* 47(Suppl 1); 355, 2001.
- 24) Ogasawara H, Niino N, Tsuzuku S, Ando F, Shimokata H: Frequencies and circumstances of falls among community-dwelling middle-aged and elderly people in Japan. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. *Gerontology* 47(Suppl 1); 598, 2001.

- 25) Kuzuya F, Iguchi A, Ando F, Shimokata H: Change in lipid levels with age - 10 year longitudinal study in a large Japanese population. The 17th Congress of the International Association of Gerontology, 2001.7.1-7.6. Vancouver, Canada. Gerontology 47(Suppl 1); 565, 2001.
- 26) Ando F, Imai T, Fukukawa Y, Tsuboi S, Nakashima C, Niino N, Shimokata H: Fat or protein intake and depression in Japanese elderly. The 17th International Congress of Nutrition. 2001.8.28,Vienna.
- 27) Imai T, Ando F, Niino N, Shimokata: Household composition and nutrition among middle-aged and elderly in Japan. The 17th International Congress of Nutrition. 2001.8.28,Vienna.
- 28) Mori K, Imai T, Ando F, Niino N, Shimokata H: The effects of smoking on dietary habits in the middle-age and elderly Japanese men. The 17th International Congress of Nutrition. 2001.8.28,Vienna.
- 29) 内田育恵、中島務、新野直明、安藤富士子、下方浩史:一般住民における聴覚に関する意識と聴力評価. 第106回日本耳鼻咽喉科学会東海地方部会連合講演会. 2001年9月9日、名古屋.
- 30) 大藏倫博、甲田道子、小坂井留美、道用亘、安藤富士子、新野直明、下方浩史:中高年者における大腿周囲長と大腿部組成および筋力発揮特性との関係. 第56回日本体力医学会. 2001年9月19~21日、仙台.
- 31) 道用 亘、小坂井留美、都竹茂樹、新野直明、安藤富士子、下方浩史:中高年齢者における歩行動作の特徴 - 3次元映像解析法を用いて-. 第12回日本老年医学会東海地方会. 2001年9月22日、名古屋.
- 32) 小坂井留美、道用亘、安藤富士子、新野直明、下方浩史、矢部京之助、池上康男、宮村実晴:中高年女性の歩行速度の加齢変化に関連する要因の検討. 第56回日本体力医学会. 2001年9月19~21日、仙台.
- 33) 梅垣宏行、野村秀樹、中村了、安藤富士子、下方浩史、山本さやか、葛谷雅文、井口昭久:大学病院老年科病棟における入院時総合機能評価と退院先との関係の検討. 第12回日本老年医学会東海地方会. 2001年9月22日、名古屋.
- 34) 中島千織、福川康之、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史:中高年者におけるIQ低下、自律性と抑うつとの関連 -縦断的検討-. 第12回日本老年医学会東海地方会. 2001年9月22日、名古屋.
- 35) 下方浩史、安藤富士子:シンポジウム II Mild Cognitive Impairment (MCI)とアルツハイマー病の早期診断 2. MCIの疫学調査・縦断研究. 日本痴呆学会 2001年10月4日、5日、津. Dementia Japan, 15(2): 97, 2001
- 36) 大藏倫博、甲田道子、新野直明、安藤富士子、下方浩史:中高年者における安静時代謝と体組成および脂肪分布との関係. 第22回日本肥満学会. 2001年10月11, 12日、前橋.
- 37) 野村秀樹、浅野和子、田辺直樹、棚橋尚子、安藤富士子、新野直明、下方浩史、三宅養三:中高年者における常用視力と矯正視力について. 第55回日本臨床眼科学会. 2001年10月12日、京都.
- 38) 浅野和子、野村秀樹、田辺直樹、棚橋



- 尚子、安藤富士子、新野直明、下方浩史、三宅養三：長期縦断疫学調査(NILS-LSA)における年齢と乱視の関連。第55回日本臨床眼科学会。2001年10月12日、京都。
- 39) 今井具子、森圭子、安藤富士子、新野直明、下方浩史：中年及び高齢者の血清過酸化脂質と抗酸化ビタミン、イソフラボノイド摂取量との関連。第23回日本臨床栄養学会。2001年11月2日、名古屋、日本臨床栄養学会雑誌 23(2);120, 2001.
- 40) Shimokata H, Ando F: Assessment of Functional Declining Process in Community Dwelling Elderly Subjects. Okinawa International Conference on Longevity. Okinawa, Nov. 13, 2001. J Okinawa Chubu Hosp 27(2, Supple); 22-23, 2001.
- 41) 福川康之、斎藤伊都子、中島千織、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史：看護職員の勤務パターンが疲労感に及ぼす影響—看護職員のストレスに関する研究(2)一。第65回日本心理学会、2001年11月7日、つくば
- 42) 中島千織、福川康之、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中高年者における自律性と活動能力が生活満足度に及ぼす影響。第65回日本心理学会、2001年11月8日、つくば
- 43) 今井具子、森圭子、安藤富士子、新野直明、下方浩史：家族構成からみた中年期および更年期の栄養摂取状況。第12回日本疫学会 2001年1月24日 東京。J Epidemiolo 12(Suppl 1); 103, 2002.
- 44) 安藤富士子、今井具子、坪井さとみ、福川康之、新野直明、下方浩史：高齢者の脂質摂取と抑うつとの関連。第12回日本疫学会 2001年1月25日 東京。J Epidemiolo 12(Suppl 1); 174, 2002.
- 45) 中島千織、福川康之、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中高年者のIQとその関連要因に関する研究。第12回日本疫学会 2001年1月25日 東京。J Epidemiolo 12(Suppl 1); 172, 2002.
- 46) 大藏倫博、甲田道子、安藤富士子、新野直明、下方浩史：性・年齢別にみた安静時代謝と体脂肪分布の関係。第12回日本疫学会 2001年1月24日 東京。J Epidemiolo 12(Suppl 1); 112, 2002.
- 47) 道用 亘、小坂井留美、都竹茂樹、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中高年者における歩行動作の特徴。第12回日本疫学会 2001年1月25日 東京。J Epidemiolo 12(Suppl 1); 170, 2002.
- 48) 福川康之、中島千織、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史：疾患および外傷が中高年の活動性と抑うつに及ぼす影響。第12回日本疫学会 2001年1月25日 東京。J Epidemiolo 12(Suppl 1); 175, 2002.
- 49) 内田育恵、中島 務、新野直明、安藤富士子、下方浩史：一般地域住民における聴覚に関する意識と聴力評価。第12回日本疫学会 2001年1月25日 東京。J Epidemiolo 12(Suppl 1); 169, 2002.
- 50) 藤澤道子、安藤富士子、武隈 清、新野直明、下方浩史：血圧と頭部MRI上のラクナ梗塞に関する縦断的検討。第12回日本疫学会 2001年1月25日 東京。J Epidemiolo 12(Suppl 1); 194, 2002.
- 51) 森 圭子、今井具子、安藤富士子、新野直明、下方浩史：長期縦断疫学研究(NILS-LSA)における中高年男性の食習慣

に及ぼす影響. 第 12 回日本疫学会 2001  
年 1 月 25 日 東京. J Epidemiolo 12(Suppl  
1); 96, 2002.

52) 山田芳司、藤澤道子、安藤富士子、新  
野直明、下方浩史: Transforming growth  
factor- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1) 遺伝子多型と血圧と  
の関連. 第 12 回日本疫学会 2001 年 1 月  
25 日 東京. J Epidemiolo 12(Suppl 1); 51,  
2002.

#### 研究協力者

安藤富士子 (長寿医療研究センター疫  
学研究部長期縦断疫学研究室長)

新野直明 (長寿医療研究センター疫学  
研究部老化疫学研究室長)

厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）

分担研究報告書

パーキンソン病の遺伝子多型の同定に関する研究

分担研究者 丸山和佳子

長寿医療研究センター老化機構研究部 生化学・代謝研究室長

研究要旨：パーキンソン病(PD)の病因に関与する可能性がある遺伝子多型について一般人約 2000 例から得られた DNA の分析を行なった。ドパミントランスポーター-exon 9, 1215 A/G 多型について解析を行なったところ、PD の家族歴のある例で A 型の頻度が高かった。昨年度 PD の家族歴がある例で有意に頻度が増加していた B 型モノアミン酸化酵素多型 (intron 13/exon 14, A/G 多型) について、連結不可能 PD 患者サンプルの分析を行なったが、対照群と有意な差は認められなかった。

A. 研究目的

孤発性パーキンソン病 (PD)におけるドパミン神経細胞の選択的細胞死には、酸化ストレス、ユビキチン-プロテアゾーム系によるタンパク分解、神経毒代謝酵素、等の関与が示唆されている。しかし、単一の要因によって PD 発症の原因を説明することはできず、複数の環境および遺伝因子の複合要因によっておこる多因子疾患と考えられる。近年報告されている遺伝子多型の中で PD 発症の遺伝因子となりうると考えられるものについて一般健常人群と PD 患者群で解析を行なう。

B. 研究方法

長寿医療研究センター疫学研究部にて

集積している長期縦断疫学調査に参加している地域住民約 2000 人について、現在までに PD 発症の危険因子となることが報告されている遺伝子多型、あるいは遺伝子産物の機能から疾患と関連が疑われる遺伝子多型の中で、一塩基置換によるものを東洋紡ジーンアナリシス社の開発した SNP plate と、自動一塩基解析装置 HybriGene により解析し、対照群における頻度を明らかとするとともに、中枢神経機能に関係すると考えられる疫学データ、PD の家族歴との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はミレニアムプロジェクトのための倫理指針を遵守する。他施設において分析を行なう場合には当該施設およびミレニア

ムプロジェクトのための倫理指針にのっとり研究を行なう。

### C. 研究結果

本年度 (平成 13 年度)はミトコンドリア (Mt)15497A → G、24 kDa protein of complex I、dopamine transporter (DAT)、CYP2D6 遺伝子多型について対照群の結果を得た。

Mt15497A→G (Cytb, Gly251Ser) 多型については、中年以降の肥満傾向およびインスリン抵抗性との相関が得られたが、PD との関連は認められなかった。

Mt15497 A : G = 73 : 2194 (3.38%)

18 歳からの体重変化

A : G = 7.63 ± 1.03 : 5.18 ± 0.19 kg

BMI

A : G = 23.6 ± 0.35 : 22.9 ± 0.07 kg/m<sup>2</sup>

Waist Hip Ratio

A : G = 0.887 ± 0.009 : 0.864 ± 0.002

トリグリセライド

A : G = 142.6 ± 9.6 : 120.8 ± 1.8 mg/dL

インスリン

A : G = 10.2 ± 0.64 : 8.3 ± 0.12 mU/mL

インスリン抵抗性

A : G = 2.73 ± 0.24 : 2.19 ± 0.05

アポリポ蛋白 CII

A : G = 5.08 ± 0.15 : 4.58 ± 0.03

アポリポ蛋白 CIII

A : G = 11.9 ± 0.34 : 10.9 ± 0.06

DAT (exon 9, 1215 A/G)については、PD 家

族歴のあるケースには A 型の頻度が高かった。

PD family history	A	G	Total
+ case	88	16	104
(%)	(84.6)	(15.4)	(100)
- case	3886	394	4280
(%)	(90.8)	(9.2)	(100)

さらに昨年度行った多型の中で、PD 家族歴のある群で高頻度に認められた type B monoamine oxidase (MAO-B)多型について、順天堂大学医学部神経内科から供与された連結不可能 PD 患者サンプルを用いて分析を行ったが、患者群との有意な差は認められなかった。

### D. 考察

骨格筋におけるミトコンドリア機能の老化に伴う低下は、Mt15497A→G 多型を有する個体において顕著である可能性が考えられた。DAT 多型は PD 発症の危険因子である可能性がある。

### E. 結論

Mt15497A→G 多型が動脈硬化病変、脳血管痴呆の発症の危険因子であるか否か今後の追跡調査が必要である。

DAT について今後 PD 患者との疾病対照研究を行なう必要がある。

### F. 健康危険情報